

Fatigue bei Multipler Sklerose

C. Engel, B. Greim, U. K. Zettl

Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie

Zusammenfassung

Fatigue, ein nicht zu beherrschendes Gefühl der Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Ermüdung und Energielosigkeit, wird von Multiple-Sklerose-Patienten als häufiges Symptom berichtet. Es führt zur physischen, kognitiven und sozialen Beeinträchtigung der Patienten. Die organischen Ursachen sind noch unklar. Präferiert wird ein zentralnervöser Ursprung der Fatigue. Widersprüchliche Aussagen zeigten sich bezüglich der Assoziationen zwischen Fatigue und verschiedenen klinischen Variablen. Deutlichere Zusammenhänge konnten zwischen Fatigue und Depression gezeigt werden. Die Therapie der Fatigue orientiert sich an einem Stufenmodell. Nach einer detaillierten Aufklärung, Verhaltens- und Physiotherapie werden verschiedene pharmakologische Interventionen als individuelle Heilversuche präferiert.

Schlüsselwörter: Fatigue, Multiple Sklerose, Diagnostik, Therapie

Fatigue in multiple sclerosis

C. Engel, B. Greim, U. K. Zettl

Abstract

Fatigue, a feeling of exhaustion, tiredness and lack of energy is a very frequent symptom in multiple sclerosis. It leads to physical, cognitive and social impairment of the patient. The organic cause is still uncertain. A central nervous origin of fatigue is preferred. Contradictory evidences were shown between fatigue and different clinical variables. Significant correlations were found between fatigue and depression. The therapy of fatigue orientates by a stepmodell. After detailed informations, behavioural and physical therapy, different pharmacological interventions as individual treatment are preferred.

Key words: fatigue, multiple sclerosis, diagnosis, therapy

Neurol Rehabil 2003; 9 (6): 263-271

Einführung

Einleitung

Fatigue wurde lange Zeit nicht als ein Kernsymptom der Multiplen Sklerose (MS) erkannt. Ein wichtiger Grund hierfür ist die enge »phänomenologische Verwandtschaft« zur Neurasthenie. Die Neurasthenie (»reizbare Schwäche«) erreichte mit dem Status einer organisch bedingten, und damit »legitimen Erkrankung« ihren Höhepunkt um die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert [52]. Seit den 30er Jahren verschwand der Begriff aus der »westlichen Medizin«. Verantwortlich dafür war einerseits die übermäßige Ausweitung des Begriffsumfangs, und damit verbunden die diagnostische Wertlosigkeit, und andererseits die zunehmend an Einfluss gewinnende psychoanalytische Auffassung von der Psychogenese der Neurosen. Dadurch, dass das Syndrom nicht mehr als organisch, sondern als seelisch verursachte Störung betrachtet wurde, verlor sie an somatomedizinischer Legitimität. Im Zuge des verstärkten Interesses am Symptom der chronischen Müdigkeit in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts tauchte die Neurasthenie in neuer Form wieder auf. Das Post-Epstein-Barr-Virus-Syndrom, später umbenannt in das Chronische Fatigue Syndrom

[69, 70], kann als moderne Variante betrachtet werden. Seitdem ist das Fatigue-Symptom auch bei der MS im Fokus des wissenschaftlichen und klinischen Interesses.

Fatigue bei MS wird von der MS Council [39] als »*a subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual and desired activities*« definiert.

Fisk et al. [16] legten diesem Phänomen eine Dreidimensionalität zugrunde. Demnach wird Fatigue auf einer physischen, kognitiven und sozialen Ebene beschrieben. Auch *Vercoulen* et al. [66] postulierten eine multidimensionale Basis. In ihrer Untersuchung ermittelten sie anhand eines Fragebogens zu verhaltensrelevanten, emotionalen, sozialen und kognitiven Aspekten von Fatigue neun unabhängige Dimensionen. So sind beispielsweise psychisches Wohlbefinden, funktionale Beeinträchtigung im täglichen Leben, Schlafstörungen, Beeinträchtigungen der körperlichen Aktivität und neuropsychologische Beeinträchtigungen Facetten der Fatigue.

Nach *Krupp* et al. [30] sagen 75 % der MS-Patienten, dass Fatigue mit einem Bedürfnis nach Ruhe assoziiert ist. Weiter meinen 71 %, dass Fatigue mit einer Abnahme der Motivation einhergeht. Verschlechtert wird die Erschöpfbarkeit bei 80 % am Nachmittag und bei 88 % der Patienten durch

verlängerte physische Aktivität. Fast alle Patienten (98%) gaben an, dass sich die Symptomatik nach Ruhepausen verbessere. Die Autoren identifizierten ebenfalls Merkmale, welche zwischen Fatigue bei MS und Fatigue bei anderen Erkrankungen differenzieren. 92% der MS-Patienten und nur 17% der Kontrollgruppe gaben an, dass Fatigue durch Hitze verschlechtert wird [30].

Epidemiologie

Über abnorme Ermüdbarkeit klagen bis zu 90% der MS-Patienten [9, 19, 22, 30, 65]. Für 28–55% der MS-Patienten ist es eines der schwersten bzw. das am stärksten belastende Symptom [16, 30]. Interessant ist, dass nach Krupp et al. [30] 31% und Fisk et al. [16] 50% der MS-Patienten Fatigue als erstes Symptom der MS beobachteten. Bezüglich der Verlaufsformen finden sich heterogene Ergebnisse in der Literatur. So fanden Vercoulen et al. [65] keine Unterschiede zwischen chronisch progredienter und schubförmiger MS. Auch Ford et al. [19] fanden keine signifikanten Korrelationen zwischen mentaler, physischer, totaler Fatigue sowie Krankheitsdauer und Verlaufsform. Colosimo et al. [9] berichten dagegen häufiger über Fatigue bei der primär und sekundär progredienten MS als bei der schubförmigen MS. Dieses Ergebnis konnte von Kroencke et al. [29] bestätigt werden. Eine höhere Manifestationsrate für Fatigue wurde bei Patienten mit schwerer MS-Störung, operationalisiert über den EDSS, gefunden [9, 17]. Schreurs et al. [53] fanden sogar, dass physische Fatigue ein Prädiktor für motorische Beeinträchtigung ein Jahr später darstellt. Die Untersuchung von Bakshi et al. [3] zeigt aber, dass der EDSS-Score mit Fatigue nicht korreliert, wenn Depression als Kontrollvariable eingeführt wird. Auch andere Autoren fanden keinen

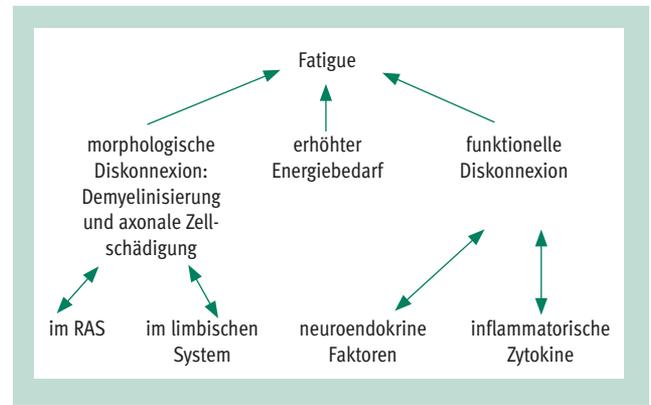


Abb. 1: Hypothesen zur Ätiologie der Fatigue bei MS (Erläuterung im Text)

Zusammenhang zwischen Fatigue und neurologischer Beeinträchtigung [30, 64].

Ätiologie

In der Literatur werden mehrere unterschiedliche ätiologische Modelle (Abbildung 1) diskutiert. Eine eindeutige organische Basis der Fatigue konnte bisher aber nicht ermittelt werden. Zunächst werden die aktuell präferierten Hypothesen vorgestellt.

Morphologische Diskonnexion

So werden zentrale Strukturschädigungen im Sinne von Demyelinisierungen und axonalem Zelltod postuliert, welche zur Diskonnexion führen und dadurch mit verlangsamter Erregungsleitung oder Blockaden assoziiert sein können. Die Strukturschäden werden vor allem im retikulären Aktivierenden System (RAS) der Formatio reticularis

	Skala	Autoren	Items	Subskalen	Gütekriterien
Unidimensionalität	Visual Analog Scale (VAS)	Scott & Huskisson 1977 [57]	1		
	Fatigue Severity Scale (FSS)	Krupp et al. 1989 [33]	9		Cronbachs $\alpha=0,81$ Retest=0,84
Multidimensionalität	Fatigue Assessment Instrument (FAI)	Schwartz et al. 1993 [55]	29	globale Fatigue-Schwere, situationsspezifische Fatigue, Konsequenzen, Reaktion auf Ruhe/Schlaf	Cronbachs $\alpha=0,70-0,92$ Retest=0,29–0,69
	Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF)	Belza et al. 1993 [4]	16	Schwere, Stress, Zeit, Grad der Störung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Cronbachs $\alpha=0,93$
	Fatigue Rating Scale (FRS)	Chalder et al. 1993 [6]	14	physisch, mental	Cronbachs $\alpha=0,88-0,90$
	Fatigue Impact Scale (FIS)	Fisk et al. 1994 [16]	40	kognitiv, psychosozial, physisch	Cronbachs $\alpha > 0,93$
	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	Smets et al. 1995 [60]	20	totale, mentale, physische Fatigue, verringerte Motivation, reduzierte Aktivität	Cronbachs $\alpha = 0,79-0,91$
	Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)	MS Council 1998 [39]	21	kognitiv, psychosozial, physisch	
	Deutsche MFIS	Zimmermann & Hohlfeld 1999 [72]	21	Kognitiv, psychosozial, physisch	
	Fatigue Descriptive Scale (FDS)	Iriarte et al. 1999 [25]	5	Erstaufreten, Modalität, Häufigkeit, Schwere, Uththoff	

Tab. 1: Skalen zur subjektiven Fatigue-Diagnostik

Aufgrund meiner Erschöpfung während der letzten vier Wochen ...	nie	selten	manchmal	häufig	fast immer
1. ... war ich weniger aufmerksam	0	1	2	3	4
2. ... hatte ich Schwierigkeiten, über längere Zeit Dinge zu verfolgen	0	1	2	3	4
3. ... war ich nicht in der Lage, klar zu denken	0	1	2	3	4
4. ... war ich ungeschickt und unkoordiniert	0	1	2	3	4
5. ... war ich vergeßlich	0	1	2	3	4
6. ... musste ich meine körperliche Betätigung einschränken	0	1	2	3	4
7. ... war ich wenig motiviert, Sachen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind, zu tun	0	1	2	3	4
8. ... war ich wenig motiviert, an sozialen Aktivitäten teilzunehmen	0	1	2	3	4
9. ... war ich limitiert, Sachen außer Haus zu tun	0	1	2	3	4
10. ... hatte ich Schwierigkeiten, körperliche Anstrengungen über längere Zeit durchzuhalten	0	1	2	3	4
11. ... hatte ich Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen	0	1	2	3	4
12. ... war ich wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren musste	0	1	2	3	4
13. ... habe ich mich schwach gefühlt	0	1	2	3	4
14. ... habe ich mich körperlich nicht wohl gefühlt	0	1	2	3	4
15. ... hatte ich Schwierigkeiten, Sachen, bei denen ich mich konzentrieren musste, zu beenden	0	1	2	3	4
16. ... hatte ich Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	0	1	2	3	4
17. ... war ich nicht in der Lage, Dinge, die körperliche Anstrengung erfordern, zu beenden	0	1	2	3	4
18. ... war mein Denken verlangsamt	0	1	2	3	4
19. ... hatte ich Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren	0	1	2	3	4
20. ... habe ich meine körperlichen Aktivitäten eingeschränkt	0	1	2	3	4
21. ... habe ich häufige oder längere Pausen gebraucht	0	1	2	3	4

Tab. 2: Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS, nach Zimmermann und Hohlfeld [72])

und ihrer aszendierenden Bahnsysteme beobachtet, welche an der Schlaf-Wach-Regulierung und Aktivierung der kortikalen Funktionen beteiligt sind [13]. Roelcke et al. [48] fanden mittels Positronenemissionstomographie (PET) nach Ermüdung im Frontallhirn und in den Basalganglien einen reduzierten Glukosestoffwechsel. Nachweise für einen zentralen Ursprung der Fatigue lieferten auch Sheean et al. [59]. Durch transkranielle magnetische Stimulation fanden die Autoren Dysfunktionen im Frontallhirn. Leocani et al. [34] konnten diese Ergebnisse mittels EEG-Messungen während einfacher motorischer Aufgaben bestätigen. Colombo et al. [8] fanden größere MRT-Läsionen im Parietallappen, in der Capsula interna und periventriculär. Möller et al. [37] konnten mit T2-gewichteten MRT-Analysen eine Beziehung zwischen Fatigue und Hyperintensität im Hirnstamm und Mittelhirn aufzeigen. Andere Autoren [2, 35, 64] fanden dagegen keinen Zusammenhang zwischen Fatigue und Pathologica im MRT. Eine neuere Arbeit von Filippi et al. ([15]; siehe unten) zeigt, dass bei MS-Patienten mit Fatigue andere Hirnregionen im fMRT aktivieren als bei MS-Patienten ohne Fatigue. Sie meinen daraus schließen zu können, dass Fatigue durch beeinträchtigte Interaktionen kortikaler und subkortikaler Strukturen entsteht.

Funktionelle Diskonnexion

Weiter werden neuroendokrine Effekte von Entzündungsmediatoren, inflammatorischen Zytokinen oder Nebenwirkungen von immunmodulierenden Therapien vermutet [26, 41, 72]. Die Hypothese von Mainero et al. [35], dass Fatigue assoziiert ist mit proinflammatorischen Zytokinen

wie Interferon γ (INF γ) und Tumornekrosefaktor α (TNF α) oder Änderungen der Blut-Hirn-Schranke, konnte bisher klinisch nicht bestätigt werden.

Erhöhter Energiebedarf

Eine dritte Hypothese besagt, dass Fatigue aus einem erhöhten Energiebedarf resultiert, beispielsweise durch Schädigung der Pyramidenbahnen mit einer ungenügenden Alpha-Motoneuron-Aktivierung oder durch vermehrte Muskelarbeit bei Fehlinnervation beziehungsweise im Rahmen der Spastik [47]. So fanden Oligiati et al. [42], dass bei MS-Patienten der Sauerstoffverbrauch 3–4mal höher als bei gesunden Kontrollpersonen ist. In diesem Zusammenhang sollen die Ergebnisse dreier Arbeitsgruppen [5, 8, 51] erwähnt werden, die eine Assoziation zwischen der zentralen motorischen Leitungsgeschwindigkeit, operationalisiert mittels Amplituden und Latenz der motorisch evozierten Potentiale (MEPs), und Fatigue aufzeigen konnten. Weitere theoretische Überlegungen beziehen sich auf koinzidente Virusinfektionen, beispielsweise durch Epstein-Barr oder Herpes-Virus 6 [13, 72], schlechte physische Fitness bzw. Kondition [49] und auf Störungen des autonomen Nervensystems im Sinne einer beeinträchtigten sympathischen Aktivität [1].

Diagnostik

Evaluation

Eine sehr einfache und schnelle Möglichkeit, subjektive Fatigue zu erfassen, bietet die Visuelle Analog Skala (VAS,

[57]). Dabei soll der Patient auf einer 10 cm langen Linie den Grad seiner Müdigkeit einzeichnen. Diese Methode kann der Multidimensionalität von Fatigue aber nicht gerecht werden. Ebenfalls unidimensional ist die Fatigue Severity Scale (FSS) von Krupp et al. [33]. Im Gegensatz zur VAS erfasst sie Fatigue über neun Items. Tabelle 1 gibt einen Überblick über weitere gebräuchliche Skalen zur subjektiven Fatigue-Diagnostik.

Seit den 90er Jahren wurden multidimensionale Skalen [4, 6, 16, 25, 39, 55, 60, 72] konzipiert, welche die vielen Facetten der Fatigue widerspiegeln sollen. So betrachten Chalder et al. [6] Fatigue aus einer mentalen und einer physischen Perspektive. Fisk et al. [16] fügen dem noch eine psychosoziale Komponente hinzu. Diese postulierte Dreidimensionalität entspricht am besten der heutigen Auffassung von Fatigue. Die Fatigue Impact Scale (FIS) wurde von der MS Council [39] modifiziert und von Zimmermann und Hohlfeld [72] ins Deutsche übersetzt (Tabelle 2).

Mitte der 90er Jahre wurden die subjektiven durch objektive Operationalisierungen ergänzt. Diese orientieren sich hauptsächlich an Kraft, an Geschwindigkeit oder an der Erholungszeit bei körperlicher Ermüdung, an Reaktionszeiten oder Fehlern bei geistiger Ermüdung [10, 24, 40, 56]. Djaldetti et al. [14] entwickelten 1996 ein computergestütztes Verfahren zur objektiven Erfassung der physischen Fatigue. Mit Hilfe von Kraftmessungen berechneten sie einen Fatigue-Index, der definiert ist als Reduktion der maximalen Kraft des Patienten während der Übung. Berechnet wird das Verhältnis zwischen dem Integral der Kraft/Zeit-Kurve einer isometrischen Muskelkontraktion und der theoretisch maximalen Kraft. Der Nachteil besteht im zeitlichen und instrumentellen Aufwand der Methode, die damit im klinischen Alltag kaum anwendbar ist.

Objektive Tests, um mentale Fatigue zu evaluieren, wurden erst in jüngster Vergangenheit entwickelt. Erste Versuche unternahm Krupp und Elkins [32]. Sie erhoben mentale Fatigue indirekt über den Abfall des Leistungsniveaus während einer kognitiven Testung.

Greim et al. ([21]; Tabelle 3) postulieren mit ihrem Rostocker-4-Felder-Schema ein 2x2-Design der Fatigue-Diagnostik. Sie erheben Fatigue sowohl mental und physisch als auch objektiv und subjektiv. Mittels des Vigilanztests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, [73]) ist es möglich, den mentalen Aspekt mit einer objektiven Methode direkt zu erfassen. Die physische Ermüdung wird mit dem Vigorimeter gemessen (siehe Abbildung 2). Dabei soll der Patient so kräftig wie möglich repetitiv in definierten Zeitabständen einen Gummiball eines Manometersystems

Aspekt der Fatigue	Operationalisierung	
	Objektive Leistung	Subjektives Urteil
Mental	Vigilanz-Tests der TAP [73]	Kognitive Subskala der MFIS [72]
Physisch	Vigorimetertest	Physische Subskala der MFIS [72]

Tab. 3: 2x2-Design der Fatigue-Diagnostik nach Greim et al. [21]



Abb. 2: Vigorimeter zur physischen Fatigue-Bestimmung

drücken. Berechnet wird der prozentuale Abfall der in kPa gemessenen Handschlusskraft. Nachteilig an dieser Methode ist die einseitige Untersuchung der Handschlusskraft, da häufiger eine Ermüdung der Beine im Vordergrund steht. Im Anschluss soll der Patient die durch die Tests entstandene Ermüdung auf einer Ratingskala beurteilen. Zur weiteren subjektiven Diagnostik von Fatigue wird die Modifizierte Fatigue Impact Scale verwendet.

Differentialdiagnostik

Bevor man Fatigue diagnostiziert, muss sie von anderen klinischen Störungen differentialdiagnostisch abgrenzt werden. Vor allem besteht zur Depression eine hohe Koinzidenz. Abbildung 3 gibt einen Überblick über wichtige Differentialdiagnosen.

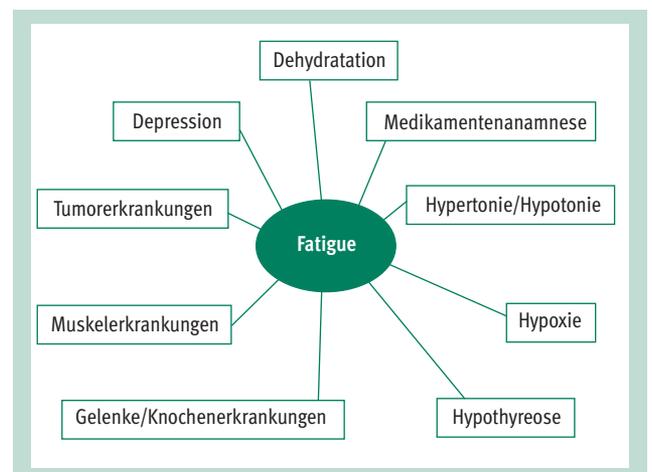


Abb. 3: Wichtige Differentialdiagnosen des Fatigue-Syndromes bei MS

Assoziationen zu anderen klinischen Charakteristika

Im folgenden werden Ergebnisse von Studien zu Fatigue und relevanten klinischen Variablen vorgestellt (Abbildung 4).

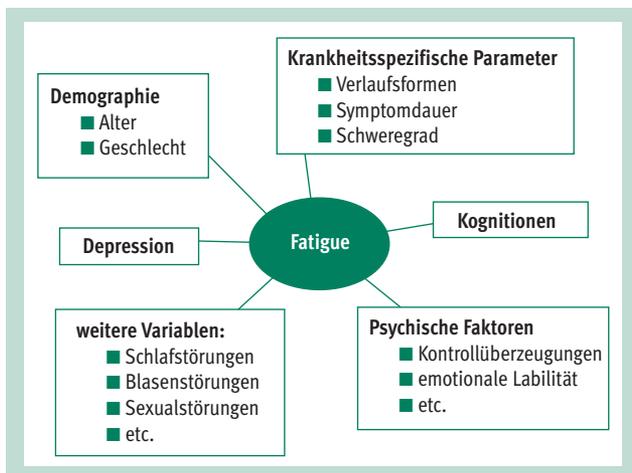


Abb. 4: Fatigue bei MS und assoziierte Variablen (Erläuterung im Text)

1. Assoziation zu demographischen Variablen

Bezüglich soziodemographischer Variablen fanden Colosimo et al. [9] keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Es zeigte sich nur ein Effekt im Alter. Je älter die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung waren, desto häufiger äußerten sie Fatigue.

2. Assoziation zu klinischen Variablen

Die Ergebnisse zur Differenzierung zwischen chronisch progredienter und schubförmiger MS sind, wie oben besprochen, sehr heterogen. Es deutet sich jedoch an, dass Patienten mit einem chronischen Verlauf stärker unter Fatigue leiden [9, 29]. Auch die Studien zum Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung sind uneinheitlich. Die Arbeit von Schreurs et al. [53] identifizierte einen kausalen Zusammenhang zwischen physischer Fatigue und physischer Beeinträchtigung. Die Autoren fanden außerdem nur eine geringe Korrelation zwischen mentaler und physischer Fatigue. Diese Studie unterstreicht die Notwendigkeit, Fatigue nicht nur global zu erheben, sondern immer auch zwischen den Dimensionen (physisch, mental, psychosozial) zu unterscheiden. Bezüglich der Krankheitsdauer konnte man bislang keine signifikanten Korrelationen mit Fatigue nachweisen [8, 17, 19].

3. Assoziation zu kognitiven Beeinträchtigungen

Ein korrelativer Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Leistungen und Fatigue konnte bisher nicht bewiesen werden [9, 28, 54, 65]. Andererseits kamen Krupp und Elkins [32] zu dem Resultat, dass sowohl bei MS-Patienten als auch bei Gesunden die mentale und die physische Fatigue während eines kognitiven Trainings zunimmt, ohne dass zwischen den beiden Gruppen signifikante Differenzen festzustellen waren.

4. Assoziation zu Depression

Mit Ausnahme einiger früherer Untersuchungen [30, 37] spricht eine Vielzahl neuerer Studien [3, 17, 29, 54] für einen Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression. Ford et al. [19] zeigten aber, dass nur die mentale und nicht bzw. kaum die physische Dimension von Fatigue

mit Depression assoziiert ist. Bei dieser Untersuchung ergaben sich ebenfalls vergleichbare Ergebnisse zwischen Fatigue und Angst.

Das häufige gemeinsame Auftreten von Fatigue und Depression ist für die Therapie von großer Bedeutung. Liegt eine Depression mit deutlicher Antriebsstörung vor, so können Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Müdigkeit und Antriebsstörung lindern.

5. Assoziation zu psychischen Faktoren

Vercoulen et al. konnten zeigen [65, 67], dass Fatigue mit »a sense of control over symptoms« hoch korreliert ($r=0,41$). Sie konnten 1998 mit Hilfe eines LISREL-Pfadmodells sogar einen kausalen Zusammenhang darstellen. Die Methode, mit Korrelationen Ursache-Wirkungs-Beziehungen aufzuzeigen, ist umstritten. Aber schon Schwartz et al. [54] ermittelten mit einer Regressionsanalyse, dass der beste psychosoziale Prädiktor für Fatigue der »sense of environmental mastery« ist. MS-Patienten, die ihre Umwelt entsprechend ihren psychischen und physischen Bedingungen auswählen und ausrichten, leiden weniger unter Fatigue. Diese Ergebnisse könnten für das therapeutische Vorgehen von Relevanz sein.

In Zusammenschau der vorliegenden Befunde kann festgestellt werden, dass insbesondere epidemiologische Faktoren und Depression Fatigue beeinflussen und daher kontrolliert werden müssen. In Zukunft wird sich zeigen, ob die gefundenen Resultate repliziert werden können. Es gilt weiter, andere wichtige klinische Merkmale, beispielsweise Schlaf-, Blasen- und Sexualstörungen, mit Fatigue in Beziehung zu setzen.

Therapie

Bisher gibt es zur Fatigue-Symptomatik bei MS kaum evidenzbasierte Daten zu einzelnen Therapieoptionen. Untersuchungen zu Stufentherapien fehlen völlig. Ausgehend von Literaturdaten und eigenen klinischen Erfahrungen schlagen wir daher folgendes Stufenmodell bei der Fatigue-Behandlung vor (siehe Abbildung 5).

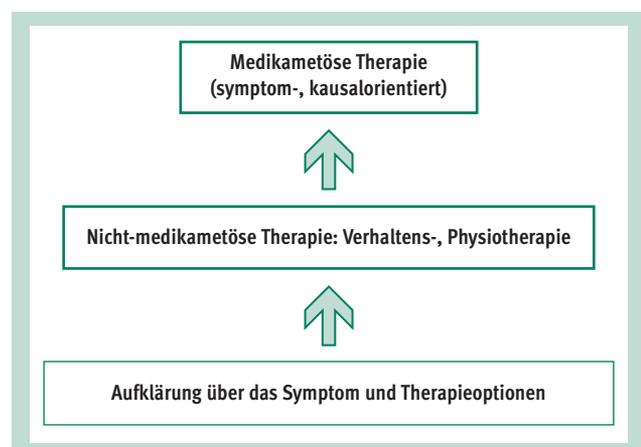


Abb. 5: Stufentherapie der Fatigue

Aufklärung

Bei einem Erstkontakt mit einem über Fatigue klagenden MS-Patienten wird neben der Anamnese und Diagnostik eine umfangreiche Aufklärung über dieses häufige Symptom der MS durchgeführt, um den Patienten zu entlasten. Der Patient benötigt Unterstützung, da er häufig von seiner Umwelt als »Drückeberger« wahrgenommen wird oder als jemand, der sich hängen lässt. Der Patient sollte weiter über Fatigue-verstärkende Medikamente aufgeklärt werden. Beispielsweise zeigen Baclofen, Tizanidin, Benzodiazepine, Carbamazepin, Amitriptylin, Anticholinergika und Beta-Interferone [23] als Nebenwirkung vermehrte Müdigkeit.

Verhaltenstherapie

In der Verhaltenstherapie wird mit dem Patienten der Tagesablauf strukturiert. Wichtig ist es dabei, genügend Ruhepausen einzuplanen und Hitze zu vermeiden. Es sollte ebenfalls eine Korrektur seiner Ansprüche an das Leistungsvermögen erfolgen. Die Aufklärung umfasst auch die Schlafhygiene. Empirische Arbeiten zur Psychotherapie bei MS-bedingter Fatigue liegen noch nicht vor, jedoch gibt es eine randomisierte und kontrollierte Studie zur Wirksamkeit einer kognitiven Verhaltenstherapie beim Chronischen Fatigue Syndrom von Deale et al. [11]. Dabei wurde in 13 Sitzungen mit den Patienten graduierte Aktivierung und kognitives Umstrukturieren durchgeführt. Die Kontrollgruppe nahm an einem Entspannungstraining teil.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich Fatigue in der Experimentalgruppe bei 70% der Patienten gebessert hat, während nur 19% der Kontrollpersonen über eine Besserung berichteten. In Zukunft wird es sich zeigen, ob diese positiven Ergebnisse auch auf Fatigue bei MS-Patienten übertragbar sind.

Physiotherapie

Kälte lindert bei MS-Patienten bekanntermaßen die Müdigkeit. So werden zur Fatigue-Behandlung in den USA Kältewesten – entwickelt von der NASA und der Multiple Sclerosis Association of America – eingesetzt (siehe Abbildung 6). Flensner und Lindencrona [18] berichten über acht Fälle in denen »cooling-suits« bei allen Patienten Fatigue reduzierten. Physiotherapeutische Maßnahmen bei Fatigue umfassen hauptsächlich moderates körperliches Training. Svensson et al. [61] konnten die Wirksamkeit eines Ausdauertrainings bei fünf MS-Patienten demonstrieren. Insbesondere aerobes Training kann Fatigue lindern [38, 43].

Di Fabio et al. [12] konnten an 46 MS-Patienten zeigen, dass nach einem ausgedehnten ambulanten Rehabilitationsprogramm (über ein Jahr, einmal wöchentlich) Fatigue bei Patienten mit progredienter MS signifikant reduziert wird. Das Rehabilitationsprogramm setzte sich aus Physio-, Ergotherapie und einem »support service« zusammen. Die Physiotherapie umfasste Balance-Training, Koordinations- und Gang-Schule, Transfer-Übungen, Ausdauertraining und Training von Bewegungsabläufen. Bei der Ergothera-



Abb. 6: Aktive (A) und passive (B) Kühlwesten (»cooling suits«) zur Behandlung des Fatigue-Symptoms bei MS (modifiziert nach [63])

Substanz	Handelsname	Startdosis	Normale Dosis	Maximale Dosis	Nebenwirkungen
Amantadin (Evidenz A)	Adekin® Aman® Amanta® Amantadin AL® Amantadin neuraxpharm® Amantadin-ratiopharm®...	1x 100 mg/d	1x 100 mg/d bis 2x 200 mg/d	600 mg/d	Unruhe Schlaflosigkeit Obstipation Sehstörungen Übelkeit Harnretention...
4-Aminopyridin	Keine Zulassung für Deutschland!	5 mg/d	1x 5 mg/d bis 3x 10 mg/d	40 – 60 mg/d	Epileptische Anfälle Verwirrtheit Schwindel Bewusstseinsverlust
3,4-Diaminopyridin (Evidenz A)		10 mg/d	1x 10 mg/d bis 4x 20 mg/d	4x 20mg/d	
Modafinil (Evidenz B)	Vigil®	1x 100 mg/d	200 mg/d	400 mg/d	Kopfschmerzen Nervosität Appetitlosigkeit Schlaflosigkeit Hautausschläge
Pemolin (Evidenz B)	Tradon® Senior 20®	1x 20 mg/d	20-40 mg/d	60-90 mg/d	Übelkeit, Schlaflosigkeit Gewichtsverlust Kopfschmerzen

Tab. 4: Pharmaka zur symptomatischen Behandlung von Fatigue bei Multipler Sklerose

pie wurden die oberen Extremitäten für die Aktivitäten des täglichen Lebens trainiert und außerdem Kommunikation und Aufmerksamkeit geübt. Zum »support service« zählten Selbsthilfegruppen, Sozialarbeit, Verletzungs- und Sturzprävention und Ernährungsberatung.

Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Behandlung der Fatigue unterscheidet man zwischen kausalorientierter Therapie der MS und **symptomatischer Therapie**. Einen Überblick über die symptomatische Fatigue-Therapie mit Amantadin, Aminopyridinen, Modafinil und Pemolin gibt Tabelle 4.

Amantadin, das seit längerem zur Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt wird, bewirkt u.a. durch Dopamin-Aktivierung eine unspezifische zentrale Stimulation. Krupp et al. [31] und Cohen et al. [7] konnten eine Fatigue-Besserung bei MS durch Amantadin feststellen.

Die beiden **Aminopyridine**, 4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin, sind in Deutschland aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite nicht zugelassen. Sie bewirken als Kaliumkanalblocker eine Leitungsverbesserung demyelinisierter Axone. Über positive Therapieeffekte berichten Polman et al. [44] und Sheean et al. [58]. In einer jüngeren Arbeit von Rossini et al. [50] haben sich die Fatigue-Werte aber nicht signifikant zwischen 4-Aminopyridin und Placebo unterschieden.

Modafinil steigert ebenfalls die Dopamin-Aktivität und ist seit 1999 bei Narkolepsie in Deutschland zugelassen. Ram-mohan et al. [46] und Zifko et al. [71] konnten zeigen, dass durch Modafinil (optimale Dosis: 200mg/Tag) Fatigue signifikant gelindert und von den Patienten gut toleriert wird. Der Effekt von **Pemolin**, einem ZNS-Stimulanz, ist bei Fatigue noch stark umstritten. Krupp et al. [31] konnten keine Wirksamkeit nachweisen. Bei Weinshenker et al. [68] verbesserte sich zwar die Fatigue bei 46% der Patienten (75mg/Tag), aber viele Patienten tolerierten das

Medikament aufgrund von Kopfschmerzen schlecht. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Gewichtsverlust und Schlaflosigkeit.

Zu den **kausalorientierten Interventionen** bei MS zählen die Beta-Interferone (Avonex®, Betaferon®, Rebif®), Glatirameracetat (Copaxone®) und intravenöse Immunglobuline. Mehrere Arbeitsgruppen [27, 45, 62] konnten eine Fatigue-Besserung durch Interferon beta-1a und -1b aufzeigen. In einer rezenten Studie [36] wurde die Überlegenheit von Glatirameracetat gegenüber Interferon beta betreffs des Zielsymptoms Fatigue nachgewiesen.

Eine neuere Arbeit von Gillson et al. [20] soll die Wirksamkeit einer Histamin-Koffein-Salbe (Prokarin®) belegen. Es wird sich zeigen, ob diese Ergebnisse unter strengeren Untersuchungsbedingungen replizierbar sind.

Weiter werden Kortison und cannabinoide Substanzen zur Fatigue-Linderung diskutiert. Der Wirkungsnachweis in kontrollierten Studien steht aber noch aus.

Wenn neben Fatigue auch eine Depression vorliegt, können zur Therapie beider Beschwerden Antidepressiva eingesetzt werden. Hier dominieren vor allem die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI, Tabelle 5). Aber auch andere, nicht sedierend wirkende Antidepressiva, wie MAO-Hemmer und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (NARI), werden im klinischen Alltag zur Behandlung der Fatigue-Symptomatik bei MS eingesetzt. Leider liegen zu diesen Aspekten bisher keine klinisch kontrollierten Studien und Langzeitergebnisse vor.

Wirkstoff	ausgewählte Handelsnamen	Dosierung
Fluoxetin	Fluctin®	20 – 40 mg
Fluvoxamin	Fevarin®	50 – 100 mg
Paroxetin	Serostat®, Tagonis®	20 – 40 mg
Sertralin	Gladem®, Zoloff®	50 – 100 mg

Tab. 5: Ausgewählte Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer in der Fatigue-Behandlung

Neuester Forschungsstand

Im Zusammenhang mit dem neuesten Forschungsstand soll an dieser Stelle auf die Arbeiten von *Bakshi et al.* [3], *Schreurs et al.* [53] und *Filippi et al.* [15] aufmerksam gemacht werden. Diese Studien fallen aufgrund ihres differenzierten methodischen Vorgehens bei der komplexen Fatigue-Problematik ins Auge.

Bakshi et al. [3] konnten zunächst zeigen, dass Fatigue sowohl mit physischer Beeinträchtigung, beurteilt mit dem EDSS, als auch mit Depression signifikant korreliert ist. Wenn man aber den Depressions-Score als Kontrollvariable einführt, findet man keine deutliche Korrelation mehr zwischen Fatigue und dem EDSS. Die Ergebnisse zeigen, dass in diesem vielschichtigen Variablengefüge nicht einfach zwei Variablen separat herausgegriffen werden können. Aufgabe zukünftiger Studien wird es daher sein, mittels gezielter statistischer Analysen dieses Variablenetzwerk genauer zu analysieren.

Auch die Arbeit von *Schreurs et al.* [53] weist darauf hin, dass die Facetten der Fatigue differenziert zu betrachten sind. Sie fanden, dass Depression mit mentaler Fatigue assoziiert ist und physische Beeinträchtigung (neurologische Defizite) mit physischer Fatigue. Mit einer Regressionsanalyse ermittelten sie, dass physische Fatigue ein guter Prädiktor für physische Beeinträchtigung ein Jahr später ist. Ebenfalls sagt Depression sehr gut physische Fatigue im nächsten Jahr voraus. Diese Studie differenziert nicht nur zwischen mentaler und physischer Fatigue, sondern zeigt mittels Regression kausale Zusammenhänge und potentielle Verläufe auf. Es ist von Interesse, diesen Ansatz über einen noch längeren Zeitraum auszudehnen.

Abschließend sollen die Ergebnisse einer aktuellen Studie von *Filippi et al.* [15] vorgestellt werden. Die Autoren untersuchten erstmals mittels funktioneller MRT Fatigue bei MS-Patienten. Die Probanden sollten eine einfache motorische Aufgabe durchführen und ihre Ermüdung auf der Fatigue Severity Scale (FSS) beurteilen. Dabei wurde festgestellt, dass der FSS-Score und die Aktivitäten des kontralateralen intraparietalen Sulcus (IPS), des ipsilateralen rolandischen Operculums und des Thalamus signifikant invers miteinander korrelieren. Je weniger Aktivitäten in diesen Arealen, desto schwerer war die Fatigue-Symptomatik. Im Gegensatz zu MS-Patienten ohne Fatigue zeigten MS-Patienten mit Fatigue eine deutlich stärkere Aktivierung der kontralateralen motorischen Struktur des Cingulums. Das fMRT scheint ein potentielleres Verfahren zu sein, mit welchem man die Wirksamkeit von Fatigue-Therapien paraklinisch evaluieren könnte. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob diese sehr interessanten Daten replizierbar sind und Einzugs in den klinischen Alltag halten können.

Literatur

- Appenzeller O: The autonomic nervous system and fatigue. *Funct Neurol* 1987; 2: 473-485
- Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, et al.: Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999; 53: 1151-1153
- Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al.: Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000; 6: 181-185
- Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL: Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993; 42: 93-99
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M: Central fatigue as revealed by postexercise decrement of motor evoked potentials. *Muscle Nerve* 1994; 17: 713-719
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al.: Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147-153
- Cohen RA, Fisher M: Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 676-680
- Colombo B, Martinelli-Boneschi F, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, et al.: MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol* 2000; 247: 506-509
- Colosimo C, Millefiorini EM, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, Pozzilli C: Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353-355
- de Haan A, de Ruiter CJ, van der Woude LH, Jongen PJ: Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1534-1541
- Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S: Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 408-414
- Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT: Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 141-146
- Dickinson CJ: Chronic fatigue syndrome - aetiological aspects. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 257-267
- Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed E: Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: A quantitative assessment. *Neurology* 1996; 46: 632-635
- Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al.: Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15: 559-567
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ: The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9-14
- Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al.: Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8: 523-526
- Flensner G, Lindencrona C: The cooling-suit: case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis. *J Adv Nurs* 2002; 37: 541-550
- Ford H, Trigwell P, Johnson M: The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45: 33-38.
- Gillson G, Richard TL, Smith RB, Wright JV: A double-blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 30-35
- Greim B, Benecke R, Zettl UK, Rückert S, Respondek E: Fatigue testing in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 2001; Suppl 1: S27
- Haupts M, Calabrese P, Greim B, Zettl UK: Neuropsychologische Befunde und Therapieoptionen bei Multipler Sklerose. In: Zettl UK, Mix E (eds): Multiple Sklerose: Kausalorientierte, symptomatische und rehabilitative Therapie. Springer, Berlin 2001, 251-270
- Hoffmann F: Symptomatische Therapie. In: Schmidt RM, Hoffmann F (eds): Multiple Sklerose. Urban & Fischer, München 2002, 184-236
- Iriarte J, De Castro P: Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998; 5: 579-585
- Iriarte J, Katsamakis G, De Castro P: The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 10-16
- Iriarte J, Subirá ML, De Castro P: Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000; 6: 124-130
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al.: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294

28. Johnson SK, Lange G, DeLuca J, Korn LR, Natelson B: The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *Appl Neuropsychol* 1997; 4: 145-153
29. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR: Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6: 131-136
30. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC: Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-437
31. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al.: Fatigue therapy in multiple sclerosis: Results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 1995; 45: 1956-1961
32. Krupp LB, Elkins LE: Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 934-939
33. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123
34. Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P, et al.: Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement - EEG evidence. *Neuroimage* 2001; 13: 1186-1192
35. Mainero C, Faroni J, Gasperini C, Filippi M, Giugni E, Ciccarelli O, et al.: Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 454-458
36. Metz LM, Patten SB, Rose SM, McGuinness SD, Harris CJ, Bakker JJ, et al.: Multiple sclerosis fatigue is decreased at 6 months by glatiramer acetate (Copaxone). *J Neurol* 2001; 248: II 115
37. Möller A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H, Sonntag A: Correlates of cognitive impairment and depressive disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 117-121
38. Mostert S, Kesselring J: Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 161-168
39. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Paralyzed Veterans of America, Washington DC 1998
40. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Naschitz S, Musafia-Priselac R, Shaviv N, et al.: The head-up tilt test with haemodynamic instability score in diagnosing chronic fatigue syndrome. *QJM* 2003; 96: 133-142
41. Neilly LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL: Side effects profile of interferon beta-1b in MS. *Neurology* 1996; 46: 552-554
42. Oligiati R, Burgunder J-M, Mumenthaler M: Increased energy cost of walking in multiple sclerosis: Effect of spasticity, ataxia and weakness. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 846-849
43. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW, et al.: Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 432-441
44. Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC, Koetsier JC: 4-Aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. *Arch Neurol* 1994; 51: 292-296
45. PRISMS Study Group: Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504
46. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN: Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 179-183
47. Rice CL, Volmer TL, Bigland-Ritchie B: Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1123-1132.
48. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al.: Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: A F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566-1571
49. Rolak LA: Fatigue and multiple sclerosis. In: Dawson DM, Sabin TD (eds): *Chronic fatigue syndrom*. Little, Brown and Company, Boston 1993, 153-160
50. Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A, et al.: Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler* 2001; 7: 354-358
51. Sandroni P, Walker C, Starr A: Fatigue in patients with multiple sclerosis. Motor pathways conduction and event-related potentials. *Arch Neurol* 1992; 49: 517-524
52. Schäfer ML: Zur Geschichte des Neurastheniekonzeptes und seiner modernen Varianten Chronic-Fatigue-Syndrom, Fibromyalgie sowie Multiple Chemische Sensitivität. *Fortschr Neurol Psychiat* 2002; 70: 570-582
53. Schreurs K, de Ridder D, Bensing J: Fatigue in multiple sclerosis: Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosom Res* 2002; 53: 775-781
54. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q: Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 165-170
55. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB: The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993; 37: 753-762
56. Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD: Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 1999; 53: 743-750
57. Scott PJ, Huskisson EC: Measurement of functional capacity with visual analogue scales. *Rheumatol Rehabil* 1977; 16: 257-259
58. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller A, Thompson AJ: An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4-diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 967-975
59. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ: An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 299-315
60. Smets EM, Garssen B, Bonke B, de Haes JC: The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315-325
61. Svensson B, Gerdle B, Elert J: Endurance training in patients with multiple sclerosis: five case studies. *Phys Ther* 1994; 74: 1017-1026
62. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661
63. The Multiple Sclerosis Association of America: *Multiple Sclerosis and Cooling*. MSAA, Cherry Hill, New Jersey 2001
64. Van der Werf SP, Jongen PJ, Lycklama á Nijeholt GJ, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G: Fatigue in multiple sclerosis: Interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 1998; 160: 164-170
65. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, et al.: The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996; 53: 642-649
66. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G: Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1994; 38: 383-392
67. Vercoulen JH, Swanink CM, Galama JM, Fennis JF, Jongen PJ, Hommes OR, et al.: The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. *J Psychosom Res* 1998; 45: 507-517
68. Weinschenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP: A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1468-1471
69. Wessely S: Old wine in new bottles. Neurasthenia and „ME“. *Psychol Med* 1990; 20: 35-53
70. White P: Fatigue syndrome: neurasthenia revived. *Br Med J* 1989; 298: 1199-1200
71. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HA, Maida EM: Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249: 983-987
72. Zimmermann C, Hohlfeld R: »Fatigue« bei multipler Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 566-574
73. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). *Psytest*, Würselen 1995

Korrespondenzadresse:

C. Engel, Prof. Dr. U. K. Zettl
 Zentrum für Nervenheilkunde
 Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock
 Gehlsheimer Str. 20
 18147 Rostock